



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> :  A61K 31/34, 9/08, 47/02, 47/10, 47/12, 47/26, 47/44		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/02031</b>  (43) Date de publication internationale: 23 janvier 1997 (23.01.97)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01010</p> <p>(22) Date de dépôt international: 28 juin 1996 (28.06.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/07939 30 juin 1995 (30.06.95) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): GAUTIER, Jean-Claude [FR/FR]; 13, rue Gustave-Courbet, F-34830 Clapiers (FR). BELLAMY, Régine [FR/FR]; 21, les Coquillades, F-34160 Restinclières (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Titre: PHARMACEUTICAL AMIODARONE COMPOSITION FOR PARENTERAL DELIVERY</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE D'AMIODARONE POUR ADMINISTRATION PARENTERALE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A pharmaceutical composition for parenteral delivery including 1.5-8 wt % of an active principle consisting of amiodarone or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a physiologically acceptable buffer solution capable of solubilising the active principle and keeping the pH of the composition at 2.4-3.8, and a non-ionic hydrophilic surfactant.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention a pour objet une composition pharmaceutique pour administration parentérale, caractérisée en ce qu'elle comprend: de 1,5 à 8 % en poids d'un principe actif constitué par l'amiodarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables; une solution tampon physiologiquement acceptable capable de solubiliser le principe actif et de maintenir le pH de la composition entre 2,4 et 3,8; un agent tensioactif hydrophile non ionique.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettanie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Composition pharmaceutique d'amiodarone pour administration parentérale

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à une nouvelle composition pharmaceutique contenant comme principe actif un dérivé de benzoyl-benzofurane.

En particulier, l'invention concerne une composition pharmaceutique pour administration parentérale contenant, comme principe actif, le 2-n-butyl-3-[3,5-diido-4-(2-diéthylaminoéthoxy)-benzoyl]-benzofurane également dénommé amiodarone, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables de préférence son chlorhydrate.

Ce composé, connu pour ses propriétés bénéfiques sur le système cardiovasculaire, est largement utilisé à l'heure actuelle, sous forme de son chlorhydrate, comme agent antiarythmique et comme principe actif dans le traitement de fond de l'insuffisance coronarienne.

Il est disponible notamment sous forme de solution pour administration parentérale c'est-à-dire sous forme de solution injectable concentrée, capable d'être diluée en une solution pour administration par perfusion.

Toutefois, en raison de sa solubilité particulière, le chlorhydrate d'amiodarone pose certains problèmes lors de la mise au point d'une formulation pharmaceutique injectable qui soit à la fois concentrée, stable et diluable.

En effet, on a remarqué que la solubilité de ce sel dans l'eau dépend fortement de la température : à 20 °C elle est de 0,3 à 0,5 mg/ml tandis qu'à chaud, vers 60 °C, elle augmente de manière brutale jusqu'à dépasser 100 mg/ml.

En outre, l'étude en diffusion de lumière d'une solution aqueuse à 50 mg/ml de ce principe actif montre des taux de diffusion notables qui tendent à prouver que, même à haute concentration, des structures colloïdales existent, les mesures de diamètre par corrélation de photons faisant d'ailleurs apparaître une population centrée sur 100 nm.

De même, en microscopie de contraste de phases, l'observation de solutions aqueuses concentrées de chlorhydrate d'amiodarone permet de distinguer une organisation supramoléculaire de type smectique.

A la suite de ces observations, on a émis l'hypothèse que ce principe actif solubilisé présente une structure micellaire ou plutôt bicontinue.

Cette "pseudo-solution" aqueuse obtenue par chauffage est assez stable. Toutefois, si on la dilue dans l'eau, elle devient brutalement turbide en dessous de 2mg/ml.

5 L'étude de telles solutions diluées, en diffusion de lumière, montre en effet l'apparition brutale de structures de gros diamètre (environ 10 000 nm) de type vésiculaire, responsables de la turbidité en dessous de cette concentration.

10 Lors d'une dilution, il apparaît par conséquent souhaitable de maintenir cette structure apparemment supramoléculaire de type bicontinu qui correspond à un état d'équilibre.

15 Le chlorhydrate d'amiodarone, sous forme de solution concentrée (50 mg/ml) est actuellement commercialisé en ampoule de 3 ml notamment pour administration injectable directe. Pour une utilisation en perfusion, le contenu de cette ampoule, qui répond à la formulation suivante (% en poids/volume) :

15	Chlorhydrate d'amiodarone	5 %
	Polysorbate 80	10%
	Alcool benzylique	2 %
	Eau pour préparation injectable	83%

20 doit être ajouté à un volume réduit de serum glucosé, en l'occurrence 250 ml, de manière à atteindre rapidement et à maintenir un taux sanguin thérapeutique.

25 Par dilution de solutions injectables à 50 mg/ml de chlorhydrate d'amiodarone comme indiqué ci-dessus, on constitue généralement des solutions parentérales de concentrations inférieures à 2 mg/ml en particulier des solutions de 0,5 à 2 mg/ml.

30 Ainsi, l'administration de chlorhydrate d'amiodarone selon cette formulation injectable, fait appel à une solution aqueuse de ce principe actif contenant 100 fois sa limite de solubilité dans l'eau à température ambiante. D'autre part, pour une administration par perfusion la formulation en question doit être diluée de telle sorte que la concentration en principe actif après dilution se situe à l'intérieur même de la zone d'instabilité maximale comprise entre 0,5 mg/ml et 2 mg/ml environ, justifiant, par conséquent, la présence d'une teneur relativement élevée de polysorbate 80 comme agent de stabilisation.

35 Toutefois, il est bien connu que le polysorbate 80, surtout à des concentrations non négligeables, peut, dans une certaine mesure, provoquer des effets physiologiques indésirables.

Il est donc important de pouvoir disposer d'une solution aqueuse d'amiodarone, par exemple sous forme de son chlorhydrate, à la fois concentrée et dépourvue des désavantages ci-dessus ou dont on en a fortement réduit l'incidence, tout en étant diluable à des concentrations utiles en thérapeutique.

5 On a déjà tenté de remédier à ces désavantages en n'apportant toutefois que des solutions partielles aux problèmes posés.

Par exemple, on a proposé, dans la demande de brevet international WO 93/19753, 10 des compositions concentrées en amiodarone pour administration parentérale, c'est-à-dire des solutions injectables, préparées à chaud puis refroidies, contenant de 15 à 50 mg/ml de principe actif, plus particulièrement des solutions de 25 à 50 mg/ml, dans un système tampon acétate aqueux maintenant le pH de 3,2 à 4,6, plus généralement de 3,2 à 3,8.

15 On y a mentionné en outre que dans un tampon phtalate (0,1M; pH = 3,5 à 3,8), un précipité se produit lorsque la solution d'amiodarone chauffée est refroidie tandis qu'un gel se forme à tous les pH par refroidissement d'une solution de ce principe actif préalablement chauffée dans un tampon phosphate (0,1M; pH = 3,5 à 3,8).

20 On a également exemplifié, dans cette demande de brevet, des solutions diluées pour administration par perfusion contenant de 0,10 à 0,15 mg/ml d'amiodarone. Toutefois, la préparation de ces solutions diluées a été réalisée non pas à partir de 25 solutions concentrées, telles que les solutions de 25 à 50 mg/ml exemplifiées, mais au départ d'une solution mère contenant de 10 à 15 mg/ml de principe actif dans un tampon acétate de pH = 3,8, introduite dans une solution saline / dextrose.

En pratique, pour un traitement par voie parentérale, deux solutions mères 30 différentes sont par conséquent nécessaires, l'une concentrée pour administration par injection directe, l'autre peu concentrée pour dilution en une solution pour administration par perfusion veineuse.

Au surplus, les solutions diluées pour administration parentérale ainsi obtenues 35 présentent des inconvénients majeurs qui les rendent difficilement utilisables voire inacceptables en thérapeutique. En effet, compte tenu de la posologie journalière recommandée pour une administration de chlorhydrate d'amiodarone par perfusion veineuse à savoir de 5 à 20 mg/kg/jour et de leur taux élevé de dilution, les solutions exemplifiées dans la demande de brevet ci-dessus, contenant de 0,10 à 0,15 mg/ml de

principe actif, devraient être administrées selon des volumes extrêmement importants, en moyenne de 4 à 5 l par jour, ce qui est totalement exclu en pratique médicale.

Des essais préliminaires effectués dans le cadre de la présente invention ont clairement montré les limites des solutions parentérales, concentrées ou diluées, 5 proposées dans la demande de brevet citée ci-dessus.

Par exemple, on a pu mettre en évidence que des solutions concentrées en chlorhydrate d'amiodarone, telles que des solutions de 15 à 50 mg/ml dans un tampon acétate de pH situé entre 3,2 et 3,8, ne peuvent être diluées dans l'eau saline glucosée au-delà de 1 mg/ml sans former des solutions très opalescentes voire 10 laiteuses.

Par contre, si des solutions de 10 à 15 mg/ml de ce principe actif, peuvent être fortement diluées dans l'eau saline glucosée jusqu'à atteindre 0,10 à 0,15 mg/ml, il 15 n'est toujours pas possible d'effectuer une dilution dans la zone de concentration particulièrement critique de 0,5 à 0,8 mg/ml sans apparition de fortes turbidités.

Enfin, ces solutions concentrées, préparées à chaud nécessitent le respect d'une température très précise, à savoir,  $61^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ , sous peine d'apparition d'une turbidité prononcée et la formation de compositions non reproductibles.

20 L'ensemble de ces résultats expliquent à la fois la dualité des solutions mères nécessaires pour une administration parentérale, selon la demande de brevet ci-dessus, ainsi que la dilution particulièrement élevée des compositions pour administration par perfusion proposées dans cette même demande de brevet.

25 La recherche d'une formulation injectable concentrée en amiodarone, de préférence sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables tel que son chlorhydrate, qui soit à la fois diluable à des concentrations thérapeutiquement acceptables et dépourvues des désavantages rapportés précédemment reste par conséquent d'un intérêt incontestable.

30 Or, on a maintenant découvert, de manière surprenante, selon l'invention, qu'il est possible de disposer de solutions aqueuses concentrées en amiodarone, en particulier sous forme de son chlorhydrate, de préférence des solutions de 30 à 50 mg/ml ou 3 à 5% en poids, à la fois utilisables en injection directe ou par perfusion après dilution de manière convenable, par exemple dans le sérum glucosé.

35 Ainsi, on a pu mettre en évidence que l'ajout d'une quantité suffisante d'un agent tensio-actif à une solution d'amiodarone, de préférence sous forme d'un sel

pharmaceutiquement acceptable tel que le chlorhydrate, dans une solution tampon appropriée permet de former des solutions concentrées stables et limpides en principe actif qui peuvent être diluées, si nécessaire, jusqu'à atteindre la zone critique de 0,5 à 2mg/ml ou 0,05 à 0,2% en poids de manière à former une composition pharmaceutique pour administration par perfusion.

En conséquence, l'invention concerne une composition pharmaceutique pour administration parentérale comprenant :

- de 1,5 à 8 % en poids de la composition finale, préférentiellement de 3 à 5 %, de principe actif constitué par l'amiodarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en particulier son chlorhydrate
- une solution tampon physiologiquement acceptable capable de maintenir le pH de la composition entre 2,4 et 3,8
- un agent tensio-actif hydrophile non ionique.

Dans la suite de la description de même que dans les revendications et sauf indications contraires, les pourcentages des différents constituants formant les compositions de l'invention à savoir le principe actif, le milieu tampon et l'agent tensio-actif, expriment tous des proportions pondérales à savoir des % en poids de la composition finale qu'elle soit concentrée ou diluée.

En général, on choisit la solution tampon parmi des solutions aqueuses physiologiquement acceptables capables à la fois de dissoudre le principe actif et de maintenir le pH des compositions entre 2,4 et 3,8 de préférence entre 3,2 et 3,8.

En fait, si des pH inférieurs à 2,4 ne peuvent être tolérés par le patient, des pH supérieurs à 3,8 se révèlent incompatibles puisque l'on y enregistre une instabilité des compositions concentrées en principe actif notamment en chlorhydrate d'amiodarone, même en présence d'un agent tensio-actif hydrophile non ionique, se traduisant par de la turbidité prononcée et même par la formation de gel.

Ainsi, des systèmes tampons utilisables dans le cadre de l'invention peuvent être, par exemple, une solution aqueuse d'acide acétique/acétate de métal alcalin, tel que l'acétate sodique ou potassique, capable de stabiliser le pH à environ 3,5, une solution aqueuse de tampon Mac Ilvaine, comprenant une association acide phosphorique/phosphate monopotassique/acide citrique, capable de stabiliser valablement le pH de 2,4 à 3,3 ou encore une solution aqueuse d'acide orthophosphorique/phosphate monométallique alcalin, par exemple le phosphate

monosodique ou monopotassique ou une solution aqueuse de glycine/acide fort tel que l'acide chlorhydrique, ces solutions tampons pouvant efficacement maintenir le pH à environ 3,3.

Dans la majorité des cas, la force ionique de la solution tampon sera comprise entre 5 0,08 molaire et 0,3 molaire, de préférence entre 0,1 et 0,3 molaire, selon le système tampon choisi. Au-delà de 0,3 molaire, la concentration en sels dans le milieu risque de perturber la stabilité des compositions de l'invention et d'entraîner une hypertonie des formulations alors qu'à une concentration inférieure à 0,08 molaire l'effet tampon devient inexistant.

10 A titre d'exemple, on peut citer des solutions tampons aqueuses 0,1 à 0,15 molaire en acide orthophosphorique/phosphate monométallique alcalin par exemple phosphate monosodique ou monopotassique; 0,1 à 0,3 molaire en acide acétique/acétate de métal alcalin par exemple acétate sodique ou potassique ou 0,2 molaire en glycine/acide fort tel qu'acide chlorhydrique.

15 Par contre, des tampons tels qu'acide citrique/citrate sodique ou hydrogénophtalate potassique, pourtant capables de maintenir le pH dans la zone recherchée, se sont révélés inadaptés même en présence d'un tensio-actif selon l'invention, le principe actif n'étant pas soluble dans ces solutions tampons.

20 Quant à l'agent tensio-actif, on le choisit généralement parmi des composés hydrophiles non ioniques dont l'équilibre hydrophile/lipophile, communément défini par sa valeur "HLB" traduisant la proportion des groupements hydrophiles et des groupements lipophiles de la molécule selon le système de GRIFFIN W.C. [J.Soc. 25 Cosm. Chem, 1, 311 (1949)], est compris entre 13 et 29, de préférence entre 13 et 17.

30 En général, cet agent tensio-actif hydrophile non ionique est incorporé dans les compositions parentérales de l'invention à raison de 0,5 % à 2 % de préférence à une concentration de 0,9 à 1,5 %.

35 Des agents tensio-actifs de ce type peuvent être par exemple un copolymère oxyde d'éthylène/oxyde de propylène tel que ceux commercialisés sous les marques PLURONIC® P 94 (HLB : 13,5) et PLURONIC® F 68 (HLB : 29), une huile de ricin polyéthoxylée telle que celle commercialisée sous la marque CREMOPHOR® EL (HLB : 13), un polysorbate éthoxylé tel que le polysorbate 80 (HLB : 15) commercialisé sous la marque TWEEN® 80 ou encore un hydroxystéarate de polyéthylène tel que

l'hydroxystéarate de polyéthylène -660 (HLB : 13) commercialisé sous la marque SOLUTOL® HS 15.

Si nécessaire, les compositions de l'invention peuvent comprendre un ou plusieurs ingrédients supplémentaires notamment un agent conservateur ou protecteur tel qu'un agent bactéricide.

5 A titre d'exemple, on peut citer l'alcool benzylique en faible proportion c'est-à-dire jusqu'à 1 % en poids de la composition finale.

10 Les compositions de l'invention ainsi formées, se caractérisent par une stabilité importante qui permet à la fois de les conserver de manière durable et de les utiliser efficacement pour une administration par injection directe.

15 A ce titre, des compositions préférées de l'invention pour administration par injection contiennent de 3 à 5% de principe actif tel que le chlorhydrate d'amiodarone, une solution tampon 0,1 molaire acide orthophosphorique/monophosphate de sodium et de 1,3 à 1,6% de polysorbate 80.

20 Les compositions pharmaceutiques de l'invention peuvent être obtenues, de manière classique, en chauffant à une température de 60°C à 70°C, un milieu formé d'une solution tampon appropriée, de l'agent tensio-actif hydrophile non ionique sélectionné et du principe actif puis en refroidissant jusqu'à la température ambiante la composition pharmaceutique ainsi formée.

25 Cette composition d'aspect limpide peut être préparée à une température quelconque de la gamme considérée contrairement à la demande de brevet citée précédemment où la marge très étroite de  $61^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  doit être scrupuleusement respectée.

30 On a observé, en outre, dans le cadre de la présente invention que, pour une administration par perfusion veineuse, les compositions injectables de l'invention peuvent être diluées de manière à réduire la concentration en principe actif jusqu'à au moins un minimum de 0,05 % en poids de la composition diluée sans craindre l'apparition d'opalescence.

En conséquence, selon un autre de ses aspects, l'invention concerne une composition pharmaceutique pour administration parentérale comprenant :

35 • de 1,5 % à 8 %, en particulier de 3 à 5 %, d'un principe actif constitué d'amiodarone, de préférence sous forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en particulier son chlorhydrate

- une solution tampon et un agent tensio-actif hydrophile non ionique tels que les solutions tampons et agents tensio-actifs décrits précédemment pour les compositions concentrées injectables de l'invention,

et une quantité suffisante d'un diluant physiologiquement acceptable, la concentration totale en principe actif n'étant pas inférieure à 0,05 %.

De préférence, les compositions diluées de l'invention comprennent de 0,05% à 0,5 %, habituellement de 0,08 à 0,2 % de principe actif tandis que le diluant physiologiquement acceptable est formé, en général, de serum physiologique contenant un hydrate de carbone tel que par exemple le glucose (ou dextrose) ou le sorbitol.

Les caractéristiques et avantages des compositions selon l'invention apparaîtront à la lumière de la description ci-après à partir de compositions données à titre d'exemples.

15

#### I - Détermination de la turbidité de compositions selon l'invention

On a rapporté ci-dessous les résultats de différents essais effectués en vue de déterminer, par néphéломétrie, la turbidité de solutions de chlorhydrate d'amiodarone selon l'invention, diluées ou non dans du serum glucosé.

20 A cette fin, on a utilisé un turbidimètre de laboratoire capable de mesurer des turbidités comprises entre 0,001 et 1999 unités de turbidité néphéломétrique (NTU).

Le test a consisté à diriger un faisceau lumineux ayant une longueur d'onde de 550 ± 50 nm de manière qu'il traverse de part en part la solution à étudier.

25 A l'aide de détecteurs, on a alors mesuré la lumière dispersée selon un angle d 90°, la lumière dispersée selon un angle de 30° par rapport à la direction de la lumière incidente et la lumière transmise au travers de la solution.

Les résultats ont été exprimés en NTU et interprétés comme suit :

30

Turbidité (T) (en NTU)	La solution est considérée comme :
$T < 3$	Limpide
$3 < T < 6$	Faiblement opalescente
$6 < T < 18$	Opalescente
$18 < T < 30$	Très opalescente

15 a) Formulation dans le milieu tampon acide acétique / acétate de sodium

Les résultats de turbidité d'une solution concentrée en chlorhydrate d'amiodarone de formulation suivante :

15 Chlorhydrate d'amiodarone 5,00%

Milieu tampon acide acétique / acétate sodique (0,1 M ; pH = 3,6) 93,10%

PLURONIC® F 68 1,90%

ont été déterminés après 1 mois de stockage à différentes températures à savoir 5°C, 25°C et 35°C.

20 Les mêmes déterminations ont été effectuées dans les mêmes conditions au départ d'une solution identique diluée jusqu'à obtention d'une concentration de 0,1 % en chlorhydrate d'amiodarone dans du serum glucosé à 5 % en poids.

Dans chaque cas, on a dosé la concentration en principe actif au moment de la 25 détermination de la turbidité.

Les résultats obtenus sont reproduits ci-après :

	Température de stockage (°C)	Concentration en chlorhydrate d'amiodarone (%)	Turbidité (NTU)	pH de la solution
5	5	4,998 0,098	3,4 0,25	3,52 4,02
	25	4,998 0,102	3,8 0,27	3,62 4,06
15	35	4,998 0,099	4,1 0,4	3,63 4,1

b) Formulation dans le milieu tampon acide orthophosphorique / phosphate monosodique

Les mesures de turbidité de solutions de chlorhydrate d'amiodarone préparées à partir d'une composition concentrée de formulation suivante :

Chlorhydrate d'amiodarone 5,00%

Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique 93,58%

(0,1M ; pH = 3,3)

25 Polysorbate 80 1,42%

diluées jusqu'à obtention d'une concentration en chlorhydrate d'amiodarone de 0,10 % ; 0,06 % ou 0,05 % dans le sérum glucosé à 5 % en poids ont fourni les résultats suivants :

5

10

15

20

25

35

Concentration en chlorhydrate d'amiodarone (%)	Turbidité (NTU)
0,10	0,31
0,06	0,31
0,05	0,32

Aucune impureté n'a été détectée dans ces essais.

D'autres tests ont été réalisés à partir de solutions concentrées en chlorhydrate d'amiodarone de formulations suivantes dans le milieu tampon acide orthophosphorique/ phosphate monosodique après dilution jusqu'à obtention d'une concentration en chlorhydrate d'amiodarone de 0,05% dans le serum glucosé à 5 % en poids :

Chlorhydrate d'amiodarone 5,00%

Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique 93,58%

(0,1 M ; pH = 3,3)

Tensio-actif associé :

CREMOPHOR® EL

ou 1,42%

SOLUTOL® HS 15

Dans les deux cas, on a enregistré une turbidité de 0,4 NTU.

## II - Etudes comparatives

### a) Compositions concentrées en chlorhydrate d'amiodarone pour injection directe

Des études comparatives, réalisées entre des compositions concentrées en chlorhydrate d'amiodarone selon l'état de la technique représenté par la demande de brevet citée ci-dessus et une composition de l'invention, ont fourni les résultats rapportés ci-après :

	Concentration en chlorhydrate d'amiodarone (%)	Milieu tampon (0,1M)	Tensio-actif	Turbidité (NTU)
5	1,0	Acide acétique/acétate sodique (pH = 3,8)	-	240
10	1,5	Acide acétique/acétate sodique (pH = 3,8)	-	19
15	5,0	Acide acétique/acétate sodique (pH = 3,5)	Polysorbate 80 (0,95%)	3,4

Ces résultats montrent que la composition de l'invention, contenant 5% de principe actif, présente une très faible turbidité contrairement aux compositions antérieures. Comme la turbidité traduit généralement la présence de gros amas capables de provoquer des problèmes lors de l'injection et d'entraîner un manque de stabilité des solutions à administrer, les compositions de l'invention sont effectivement plus avantageuses que les compositions de l'état de la technique.

b) Compositions diluées en chlorhydrate d'amiodarone pour perfusion veineuse

Des tests comparatifs analogues aux essais précédents ont été réalisés à partir de compositions obtenues par dilution de solutions concentrées en chlorhydrate d'amiodarone respectivement conformes à l'état de la technique représenté par la demande de brevet citée ci-dessus et à l'invention à l'aide de sérum glucosé à 5% en poids.

Les résultats, déterminés immédiatement après la dilution, sont rapportés ci-dessous :

Concentration en chlorhydrate d'amiodarone avant dilution (%)	Milieu tampon (0,1M)	Tensio-actif (%)	Turbidité (NTU) après dilution à :	
			0,075%	0,050%
1,0	Acide acétique/acétate sodique (pH = 3,8)	-	690	450
1,5	Acide acétique/acétate sodique (pH = 3,8)	-	650	580
5,0	Acide acétique/acétate sodique (pH = 3,8)	-	670	375
5,0	Acide acétique/acétate sodique (pH = 3,5)	Polysorbate 80 (0,95%)	0,50	0,66

25

30

35

Ces résultats montrent que si la composition concentrée selon l'invention peut être valablement diluée dans le sérum glucosé dans la zone de 0,050% à 0,075% par contre les compositions concentrées de l'art antérieur, diluées à ces mêmes concentrations, donnent naissance à des solutions d'aspect très opalescent voire laiteux.

Une étude comparative a également été menée mettant en oeuvre des solutions préparées, à partir de solutions concentrées à 5% en chlorhydrate d'amiodarone, solutions aqueuses ou tamponnées, par dilution dans un sérum glucosé à 5 % en poids.

Les résultats suivants ont été fournis :

5	Milieu tampon (0,1M)	Tensio-actif (%)	Turbidité (NTU) après dilution à :	
			0,075%	0,050%
10	Acide acétique/acétate sodique (pH= 3,8)	-	670	375
15	-	Polysorbate 80 (0,95%)	360	245
20	-	Polysorbate 80 (1,9 %)	190	139
	Acide acétique/acétate sodique (pH=3,5)	Polysorbate 80 (0,95%)	0,50	0,66

Ainsi, on observe qu'une solution concentrée en chlorhydrate d'amiodarone dans le milieu tampon seul ne peut être diluée valablement dans la zone critique sans l'apparition de turbidités très importantes.

Toutefois, une faible quantité de tensio-actif non ionique ajoutée à ce milieu tampon solubilisant autorise la dilution de la solution concentrée de chlorhydrate d'amiodarone obtenue alors que cette même quantité de tensio-actif non ionique ajoutée à une solution aqueuse ne permet pas de diluer la solution concentrée ainsi formée.

Ces résultats montrent clairement un effet de synergie exercé entre le milieu tampon et le tensio-actif non ionique.

Grâce à cet effet synergique mis en évidence au niveau des composants milieu tamponné / tensio-actif non ionique, on peut formuler des compositions parentérales notamment dans un milieu acide orthophosphorique / phosphate

monométallique alcalin, contrairement à l'état de la technique, de manière à constituer des compositions concentrées ou diluées en principe actif.

Les Exemples, non limitatifs suivants, illustrent les compositions de l'invention.

5

### EXEMPLE 1

#### Composition concentrée injectable de chlorhydrate d'amiodarone

On prépare une composition pharmaceutique injectable d'un poids total de 100g et répondant à la formulation suivante :

10	Chlorhydrate d'amiodarone	5g
	Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique (0,1M ; pH=3,3)	93,575g
	Polysorbate 80	1,425g
15	par application du procédé décrit ci-dessous :	

On constitue d'abord une solution tampon 0,1M de pH = 3,3 en dissolvant 1,56g de phosphate monosodique ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) dans 100 ml d'eau et en ajustant ensuite le pH à 3,3 par addition d'acide orthophosphorique molaire.

20 A 1,5 g de polysorbate 80, on ajoute alors 98,5 g de la solution tampon précédente puis on ajoute 95 g du milieu ainsi constitué à 5 g de chlorhydrate d'amiodarone.

Sous agitation, on chauffe alors l'ensemble au bain-marie entre 60 et 70°C pendant 15 minutes puis on laisse refroidir jusqu'à la température ambiante.

25

### EXEMPLES 2 à 14

#### Compositions concentrées injectables de chlorhydrate d'amiodarone

En suivant la même méthode qu'à l'Exemple 1 mais en faisant varier notamment la nature de l'agent tensio-actif hydrophile non ionique, on a préparé les compositions suivantes d'un poids total de 100g :

30	EX.2 Chlorhydrate d'amiodarone	5g
	Milieu tampon acide acétique/acétate sodique (0,1M ; pH = 3,6)	93,1g
	PLURONIC® F68	1,9g
35		

5	EX.3	Chlorhydrate d'amiodarone	5g
		Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique 93,575g (0,1M ; pH = 3,3)	
		CREMOPHOR® EL	1,425g
10	EX.4	Chlorhydrate d'amiodarone	5g
		Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique 93,575g (0,1M ; pH = 3,3)	
		SOLUTOL® HS 15	1,425g
15	EX.5	Chlorhydrate d'amiodarone	5g
		Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique 93,575g (0,1M ; pH = 3,3)	
		PLURONIC® P94	1,425g
20	EX.6	Chlorhydrate d'amiodarone	5g
		Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique 93,575g (0,15M ; pH = 3,3)	
		Polysorbate 80	1,425g
25	EX.7	Chlorhydrate d'amiodarone	5g
		Milieu tampon acide acétique/acétate sodique (0,3M ; pH = 3,5)	93,575g
		Polysorbate 80	1,425g
30	EX.8	Chlorhydrate d'amiodarone	5g
		Milieu tampon glycine/acide chlorhydrique (0,2M ; pH = 3,3)	94,05g
		Polysorbate 80	0,95g
35	EX.9	Chlorhydrate d'amiodarone	5g
		Milieu tampon acide acétique/acétate sodique (0,1 M ; pH = 3,5)	94,05g
		SOLUTOL® HS 15	0,95g
	EX.10	Chlorhydrate d'amiodarone	5g

	Milieu tampon acide acétique/acétate sodique (0,1 M ; pH = 3,5)	94,05g
	CREMOPHOR ® EL	0,95g
	EX.11 Chlorhydrate d'amiodarone	5g
5	Milieu tampon acide acétique/acétate sodique (0,1M ; pH = 3,5)	93,575g
	PLURONIC ® P 94	1,425g
	EX.12 Chlorhydrate d'amiodarone	5g
10	Milieu tampon Mac Ilvaine (pH = 3,3)	94,05g
	Polysorbate 80	0,95g
	EX.13 Chlorhydrate d'amiodarone	5g
	Milieu tampon Mac Ilvaine (pH = 2,4)	94,05g
15	Polysorbate 80	0,95g
	EX.14 Chlorhydrate d'amiodarone	1,5g
	Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique	
20	(0,1 M ; pH = 3,3)	97,0225g
	Polysorbate 80	1,4775g
	EX.15 Chlorhydrate d'amiodarone	3g
	Milieu tampon acide orthophosphorique/phosphate monosodique	95,545g
25	(0,1 M ; pH = 3,3)	
	Polysorbate 80	1,455g
	EX.16 Chlorhydrate d'amiodarone	8g
	Milieu tampon acide acétique/acétate sodique	90,62g
30	(0,1 M ; pH = 3,5)	
	Polysorbate 80	1,38g

EXAMPLE 17

On introduit dans une ampoule en verre stérilisée, 3 ml d'une composition stérilisée de chlorhydrate d'amiodarone telle que préparée à l'Exemple 1. On scelle alors l'ampoule sous aseptie de manière à constituer une unité de dosage contenant 50 mg/ml de chlorhydrate d'amiodarone ou 5% de ce principe actif.

5

#### EXAMPLE 18

##### Composition diluée de chlorhydrate d'amiodarone pour perfusion

10 On prépare une solution parentérale pour perfusion veineuse en ajoutant à 250 ml de solution injectable isotonique de glucose à 5 % en poids, 3 ml d'une composition injectable de chlorhydrate d'amiodarone à 5% selon l'Exemple 1 ou le contenu d'une ampoule selon l'Exemple 17.

15 De cette manière, on constitue une solution parentérale parfaitement limpide contenant 0,6 mg/ml de chlorhydrate d'amiodarone ou 0,06% de ce principe actif.

#### EXAMPLE 19

##### Composition diluée de chlorhydrate d'amiodarone pour perfusion

20 On prépare une solution parentérale pour perfusion veineuse, en introduisant dans 250 ml de solution injectable isotonique de glucose à 5 % en poids, 6 ml d'une composition injectable de chlorhydrate d'amiodarone à 5% selon l'Exemple 1 ou le contenu de deux ampoules selon l'Exemple 17.

25 De cette manière, on obtient une solution parentérale parfaitement limpide contenant 1,2 mg/ml de chlorhydrate d'amiodarone ou 0,12% de ce principe actif.

#### EXAMPLE 20

##### Composition diluée de chlorhydrate d'amiodarone pour perfusion

30 On prépare des solutions parentérales pour perfusion veineuse contenant de 0,5 à 5 mg/ml de chlorhydrate d'amiodarone, soit 0,05% à 0,5% de ce principe actif, par introduction d'un volume approprié d'une composition concentrée injectable selon les Exemples 2 à 16 dans une solution injectable isotonique de glucose à 5 % en poids.

35 Les solutions parentérales obtenues sont parfaitement limpides.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique pour administration parentérale, caractérisée en ce qu'elle comprend :
  - ◆ de 1,5 à 8 % en poids d'un principe actif constitué par l'amiodarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables
  - ◆ une solution tampon physiologiquement acceptable capable de solubiliser le principe actif et de maintenir le pH de la composition entre 2,4 et 3,8
  - ◆ un agent tensio-actif hydrophile non ionique.
- 10 2. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1 caractérisée en ce qu'elle contient de 3 à 5% de principe actif.
3. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que la solution tampon est une solution aqueuse d'acide acétique/acétate de métal alcalin.
- 15 4. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que la solution tampon est une solution aqueuse d'acide orthophosphorique/phosphate monométallique alcalin.
5. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que la solution tampon est une solution aqueuse de tampon Mac Ilvaine.
- 20 6. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1 ou 2 caractérisée en ce que la solution tampon est une solution aqueuse de glycine/acide fort.
7. Composition pharmaceutique selon la Revendication 3 caractérisée en ce que la solution tampon d'acide acétique/acétate de métal alcalin maintient le pH à 3,5.
- 25 8. Composition pharmaceutique selon la Revendication 4 caractérisée en ce que la solution tampon d'acide orthophosphorique/phosphate monométallique alcalin maintient le pH à 3,3.
9. Composition pharmaceutique selon la Revendication 5 caractérisée en ce que la solution de tampon Mac Ilvaine maintient le pH de 2,4 à 3,3.
- 30 10. Composition pharmaceutique selon la Revendication 6 caractérisée en ce que la solution tampon de glycine/acide fort maintient le pH à 3,3.
11. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 10 caractérisée en ce que la force ionique de la solution tampon est comprise entre 0,08 molair et 0,3 molaire.

12. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 3, 7 ou 11 caractérisée en ce que la solution tampon est une solution aqueuse 0,1 à 0,3 molaire en acide acétique/acétate de métal alcalin.

13. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1, 2, 4, 8 ou 11 caractérisée en ce que la solution tampon est une solution aqueuse 0,1 à 0,15 molaire en acide orthophosphorique/monophosphate de métal alcalin.

14. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1, 2, 6, 10 ou 11 caractérisée en ce que la solution tampon est une solution aqueuse 0,2 molaire en glycine/acide fort.

15. Composition pharmaceutique selon la revendication 3, 4, 7 ou 8, caractérisée en ce que le métal alcalin est le sodium ou le potassium.

16. Composition pharmaceutique selon la revendication 6 ou 10, caractérisée en ce que l'acide fort est l'acide chlorhydrique.

17. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 16, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif est choisi parmi des composés hydrophiles non ioniques dont la valeur HLB est comprise entre 13 et 29.

18. Composition pharmaceutique selon la Revendication 17, caractérisée en ce que l'agent tensio-actif est choisi parmi des composés hydrophiles non ioniques dont la valeur HLB est comprise entre 13 et 17.

19. Composition pharmaceutique selon la Revendication 17 ou 18 caractérisée en ce que l'agent tensio-actif est utilisé à raison de 0,5 à 2 % en poids.

20. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 17 à 19 caractérisée en ce que l'agent tensio-actif est un copolymère oxyde d'éthylène/oxyde de propylène, une huile de ricin polyéthoxylée, un polysorbate éthoxylé ou un hydroxystéarate de polyéthylène.

21. Composition pharmaceutique selon la Revendication 20 caractérisée en ce que l'agent tensio-actif est choisi parmi les produits commerciaux portant les marques suivantes :

PLURONIC® F68, PLURONIC® P 94, CREMOPHOR® EL, TWEEN® 80 ou SOLUTOL® HS 15.

22. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 21 caractérisée en ce qu'elle contient en outre un agent conservateur ou protecteur.

23. Composition pharmaceutique selon la Revendication 22 caractérisée en ce que l'agent conservateur ou protecteur est l'alcool benzylique.

24. Composition pharmaceutique pour administration parentérale, caractérisée en ce qu'elle comprend une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 23 et une quantité suffisante d'un diluant physiologiquement acceptable, la concentration finale en principe actif n'étant pas inférieure à 0,05% en poids de la composition diluée.

5 25. Composition pharmaceutique selon la Revendication 24 caractérisée en ce que la concentration finale en principe actif est comprise entre 0,05 % et 0,5% en poids de la composition diluée.

10 26. Composition pharmaceutique selon la Revendication 24 ou 25 caractérisée en ce que le diluant physiologiquement acceptable est formé de sérum physiologique contenant un hydrate de carbone.

15 27. Composition pharmaceutique selon la Revendication 26 caractérisée en ce que l'hydrate de carbone est le glucose.

28. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 27 caractérisée en ce que le principe actif est le chlorhydrate d'amiodarone.

20 29. Composition pharmaceutique pour administration parentérale selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend de 3 à 5 % en poids de chlorhydrate d'amiodarone, une solution tampon 0,1 molaire d'acide orthophosphorique/monophosphate de sodium et de 1,3 à 1,6 % en poids de polysorbate 80.

25 30. Composition pharmaceutique pour administration parentérale, caractérisée en ce qu'elle comprend une composition selon la revendication 29 et une quantité efficace de sérum physiologique glucosé, la concentration finale en chlorhydrate d'amiodarone n'étant pas inférieure à 0,05% en poids de la composition diluée.

30 31. Composition pharmaceutique selon la Revendication 30 caractérisée en ce qu'elle contient de 0,05 à 0,5% en poids de chlorhydrate d'amiodarone.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I      a      tional Application No  
PCT/FR 96/01010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6    A61K31/34    A61K9/08    A61K47/02    A61K47/10    A61K47/12  
          A61K47/26    A61K47/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6    A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,93 19753 (ACADEMIC PHARMACEUTICALS,U.S.A.) 14 October 1993 cited in the application see claims see examples 1,1A see page 2, line 19 - line 24 --- -/-	1,3,4, 19-23, 28,29

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

1 Date of the actual completion of the international search

9 October 1996

Date of mailing of the international search report

22.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarpioni, U

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 96/01010	
---	--

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 4, 26 July 1982 Columbus, Ohio, US; abstract no. 28511, XP002015504 see abstract &amp; J.CARDIOVASC.PHARMACOL., vol. 4, no. 3, 1982, pages 375-380, W.B.GOUGH ET AL.: "HYPOTENSIVE ACTION OF COMMERCIAL INTRAVENOUS AMIODARONE AND POLYSORBATE 80 IN DOGS." ---</p>	1,3,4, 19-23, 28,29
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 14, 3 October 1994 Columbus, Ohio, US; abstract no. 163827, XP002015505 see abstract &amp; J.PARENTER.SCI.TECHNOL., vol. 47, no. 4, 1993, pages 161-165, G.H.WARD ET AL.: "STUDIES IN PHLEBITIS.VI:DILUTION-INDUCED PRECIPITATION OF AMIODARONE HC1." -----</p>	1,3,4, 19-23, 28,29

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In national Application No

PCT/FR 96/01010

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9319753	14-10-93	US-A-	5234949	10-08-93
		AU-A-	3969593	08-11-93
		CA-A-	2133324	14-10-93
		EP-A-	0633777	18-01-95
		JP-T-	8500330	16-01-96
		ZA-A-	9302304	15-09-94

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

D de Internationale No  
PCT/FR 96/01010

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**  
**CIB 6 A61K31/34 A61K9/08 A61K47/02 A61K47/10 A61K47/12**  
**A61K47/26 A61K47/44**

**Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB**

**B. D MAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

**CIB 6 A61K**

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>WO,A,93 19753 (ACADEMIC PHARMACEUTICALS,U.S.A.) 14 Octobre 1993 cité dans la demande voir revendications voir exemples 1,1A voir page 2, ligne 19 - ligne 24 ---</p> <p style="text-align: center;">-/-</p>	1,3,4, 19-23, 28,29

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*&\* document qui fait partie de la même famille de brevets

1 Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 Octobre 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

22.10.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarpioni, U

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Bande Internationale No  
PCT/FR 96/01010

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 97, no. 4,  26 Juillet 1982  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 28511,  XP002015504  voir abrégé  &amp; J.CARDIOVASC.PHARMACOL.,  vol. 4, no. 3, 1982,  pages 375-380,  W.B.GOUGH ET AL.: "HYPOTENSIVE ACTION OF  COMMERCIAL INTRAVENOUS AMIODARONE AND  POLYSORBATE 80 IN DOGS."  ---</p> <p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 14,  3 Octobre 1994  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 163827,  XP002015505  voir abrégé  &amp; J.PARENTER.SCI.TECHNOL.,  vol. 47, no. 4, 1993,  pages 161-165,  G.H.WARD ET AL.: "STUDIES IN  PHLEBITIS.VI:DILUTION-INDUCED  PRECIPITATION OF AMIODARONE HC1."  -----</p>	1,3,4, 19-23, 28,29
Y		1,3,4, 19-23, 28,29

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Brevet Internationale No

PCT/FR 96/01010

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9319753	14-10-93	US-A- 5234949 AU-A- 3969593 CA-A- 2133324 EP-A- 0633777 JP-T- 8500330 ZA-A- 9302304	10-08-93 08-11-93 14-10-93 18-01-95 16-01-96 15-09-94
-----			